



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Μέθοδοι πρόληψης του κλινικού συνδρόμου υπερδιέγερσης
των ωοθηκών»**

ΠΑΡΘΕΝΑ Λ. ΝΑΒΡΟΖΙΔΟΥ

ΜΑΙΑ

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2016

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπουσα: **ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΜΕΣΣΗΝΗ**, Λέκτορας Μαιευτικής- Γυναικολογίας
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Μέλος: **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΝΤΑΦΟΠΟΥΛΟΣ**, Αναπληρωτής-Καθηγητής, Μαιευτικής-
Γυναικολογίας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Μέλος: **ΓΕΩΡΓΙΟΣ-ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΑΝΥΦΑΝΤΗΣ**, Λέκτορας Εμβρυολογίας
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον αναπληρωτή καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος κο Αλέξανδρο Δαπόντε που χάρη στην εμπειρία του και την επιστημονική του κατάρτιση, με βοήθησε να αποκομίσω πολύτιμες γνώσεις.

Ευχαριστώ θερμά την κα Χριστίνα Μεσσήνη, Λέκτορα της Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και επιβλέπουσα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, για την υπομονή που υπέδειξε κατά τη διάρκεια της εργασίας καθώς και για τις καθημερινές υποδείξεις – παρεμβάσεις της, χωρίς τις οποίες δεν θα είχε ολοκληρωθεί.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AFC : Antral Follicle Count

AMH : Antimüllerian Hormone

ARDS : Adult Respiratory Distress Syndrome

BMI : Body Mass Index

CPR Clinical Pregnancy Rate

E2 : Estradiol-17 β

FSH: Follicle Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

hCG: human Chorionic Gonadotropin

HES Hydroxyethyl Starch

LBR Live birth Rate

LH: Luteinizing Hormone

LPS luteal phase support

PCOS:Polycystic Ovary Syndrome

P4:Progesterone

PRL:Prolactin

OHSS OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

rec-FSH : recombinant FSH

IVM: in vitro maturation

VEGF vascular endothelial growth factor – vascular permeability factor

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1.Εισαγωγή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο :

2.ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ - OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME (OHSS)

2.1 Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί

2.2 Διάγνωση

2.3 Κλινική εικόνα

2.4 Αντιμετώπιση της σοβαρής και κρίσιμης μορφής του OHSS

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο :

3. Μέθοδοι πρόληψης του OHSS

3.α Πρωτογενής πρόληψη

3.1 Μετφορμίνη

3.2 Πρωτόκολλο ανταγωνιστών (GnRH antagonist protocol)

3.3 Μείωση της δόσης της hCG

3.4 GnRH triggering

3.5 Coasting

3.6 Πρωτόκολλο step-up

3.7 Η χρήση της ανασυνδυασμένης LH (rhLH)

3.8 Η ακύρωση του κύκλου

3.9 IVM

3.β Δευτερογενής πρόληψη

- 3.1 Αλβουμίνη (Human Albumin)
- 3.2 Hydroxyethyl Starch (HES)
- 3.3 Ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου
- 3.4 Γκαμπεργκολίνη (Cabergoline)
- 3.5 Χορήγηση ασπιρίνης
- 3.6 Υποστήριξη της ωχρινικής φάσης
- 3.7 Κρυοσυντήρηση των εμβρύων

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΜΕΡΟΣ 1ο : Εισαγωγή

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που επηρεάζει το 8%-10% των ζευγαριών και επιφέρει κοινωνικές, οικονομικές και πολιτισμικές επιπτώσεις. Με τον όρο υπογονιμότητα εννοούμε τη μη επίτευξη κύησης μετά την παρέλευση ενός έτους σεξουαλικής επαφής. Η υπογονιμότητα μπορεί να σχετίζεται με προβλήματα που αφορούν στη γυναίκα (40%), στον άνδρα (40%) ή σε συνδυασμό και των δύο. Σε ένα ποσοστό περίπου 20% η υπογονιμότητα είναι αγνώστου αιτιολογίας.

Τα αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας ποικίλουν. Μπορεί να υπάρχουν διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας, προβλήματα από τις σάλπιγγες ή να σχετίζονται με τον τραχηλικό παράγοντα. Τα αίτια της ωοθυλακιορρηξίας έχουν σχέση με διαταραχές του υποθαλαμο-υποφυσιο-ωθηκικού άξονα, διαταραχές της λειτουργίας άλλων ενδοκρινών αδένων (επινεφριδίων, θυρεοειδούς) και υπερπρολακτιναιμία. Οι διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιο-ωθηκικού άξονα προκαλώντας διαταραχές της εμμήνου ρύσεως έως και δευτεροπαθή αμηνόρροια καθώς και διαταραχή της σεξουαλικής δραστηριότητας των γυναικών. Οι διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας αποτελούν το σύνολο των ανωμαλιών εξαιτίας των οποίων η ωορρηξία πραγματοποιείται σε ακανόνιστα διαστήματα (ανεπάρκεια ωχρού σωματίου, άρρηκτο ωχρινοποιημένο ωοθυλάκιο) και εκφράζεται με ολιγομηνόρροια, αραιομηνόρροια ή αμηνόρροια. Επίσης οι μεταβολές στον καταμήνιο κύκλο μπορεί να συμβούν κάτω από συνθήκες στρες. Διαταραχές στη λειτουργία των σαλπίγγων μπορεί να προκληθούν από φλεγμονές ή χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα με αποτέλεσμα το σχηματισμό συμφύσεων και τη διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των σαλπίγγων και της κινητικότητας αυτών, ή λόγω της ύπαρξης ενδομητρίωσης ή λόγω προηγηθείσας ιατρικής στείρωσης λόγω επιθυμίας της γυναίκας. Η υπογονιμότητα οφειλόμενη στον τραχηλικό παράγοντα σχετίζεται με τη ποιότητα της τραχηλικής βλέννης αλλά και με τυχόν επεμβάσεις που έχουν γίνει στον τράχηλο (κωνοειδής εκτομή). Τέλος σοβαρά

αίτια υπογονιμότητας αποτελούν οι φλεγμονές, της μήτρας, οι ενδομήτριες συμφύσεις, η ατροφία του ενδομητρίου και κακοήγη νεοπλάσματα. [1]

Στον άνδρα τα αίτια υπογονιμότητας σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις που προκαλούν διαταραχές στο σπέρμα (ολιγοζωοσπερμία, ασθενοσπερμία, τερατοσπερμία, αζωοσπερμία). 1 στους 20 άνδρες παρουσιάζει πρόβλημα που σχετίζεται με την ανυπαρξία σπερματοζωαρίων στο σπερματικό πλάσμα. Αίτια διαταραχής της παραγωγής σπέρματος αποτελούν λοιμώξεις που οφείλονται σε φλεγμονές των γεννητικών οργάνων από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα οι οποίες προκαλούν φλεγμονή της επιδιδυμίδας και του προστάτη, χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως χρωμοσωμικά ελλείμματα, σύνδρομο Klinefelter, σύνδρομο Kallman τα οποία επιφέρουν ορμονολογικές διαταραχές στον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα. Σεξουαλικά προβλήματα σχετικά με παλίνδρομη ή πρόωρη εκσπερμάτιση, αποτυχία εκσπερμάτισης, στυτική δυσλειτουργία και επώδυνη συνουσία. Η ύπαρξη κιρσοκήλης κρυφορχίας ενός ή και των δύο όρχεων και το ιστορικό συστροφής τους στο όσχεο αποτελούν παθολογικές καταστάσεις οι οποίες επηρεάζουν τη γονιμότητα. Νευρολογικές διαταραχές οι οποίες προέρχονται από βλάβη στα νεύρα του νωτιαίου σωλήνα της σπονδυλικής στήλης αποτελούν παράγοντα υπογονιμότητας. Αλλά και η έκθεση σε τοξικές ουσίες, βαρέα μέταλλα, ακτινοβολία μπορεί να επιφέρει μη ανατρέψιμη βλάβη. Επίσης η εθελοντική στείρωση με απολίνωση των σπερματικών πόρων και οι επεμβάσεις στην περιοχή του όσχεος και στη βουβωνική περιοχή αποτελούν παράγοντες υπογονιμότητας. [2]

Ανεξήγητη υπογονιμότητα είναι η κατάσταση κατά την οποία ένας ενδεδειγμένος έλεγχος σε ένα υπογόνιμο ζευγάρι αδυνατεί να εξακριβώσει την αιτία της υπογονιμότητας. Η ιδιαιτερότητα στη διαχείριση της ανεξήγητης υπογονιμότητας έχει να κάνει με την αβεβαιότητα που προκαλεί στο ζευγάρι η μη ανεύρεση κάποιας αιτίας. Ενώ στις περιπτώσεις που έχουμε μια αιτία οδηγούμε το ζευγάρι σε συγκεκριμένες επιλογές, στην ανεξήγητη υπογονιμότητα πρέπει να δημιουργήσουμε ένα πλάνο εξατομικευμένα και σε συνεργασία με το ζευγάρι.

Η προσέγγιση του υπογόνιμου ζευγαριού απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Η διαδικασία που απαιτείται για τη διάγνωση της γυναικείας υπογονιμότητας είναι αρχικά ένα πλήρες ιστορικό και κλινική εξέταση, στη συνέχεια υπερηχογραφικός έλεγχος της γυναίκας, μια σειρά από εργαστηριακές εξετάσεις, ορμονικός έλεγχος και καλλιέργεια κολπικού εκκρίματος. Ο προσδιορισμός μέτρησης της τιμής της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), Αντιμυλλέριος ορμόνης (AMH) και του πρώιμου αριθμού άρρηκτων ωοθυλακίων AFC (με διακολπικό υπερηχογράφημα) αποτελεί παράγοντα ανίχνευσης της εφεδρείας των ωοθηκών. Επίσης οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα, μέτρηση της τιμής της προγεστερόνης P4 (την 21 ημέρα), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της προλακτίνης (PRL). Περαιτέρω διερεύνηση περιλαμβάνει υστεροσαλπιγγογραφία για έλεγχο βατότητας των σαλπίγγων, υστεροσκόπηση (επισκόπηση στο εσωτερικό της μήτρας) και λαπαροσκόπηση (διαγνωστική και θεραπευτική). Η διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας περιλαμβάνει ένα πλήρες ιστορικό και κλινική εξέταση υπερηχογράφημα όσχεου, σπερμοδιάγραμμα (έλεγχος της συγκέντρωσης, του όγκου, της κινητικότητας, της μορφολογίας, της ρευστότητας) και καλλιέργεια σπέρματος. Η κύρια αιτία υπογονιμότητας καθορίζει και την διαγνωστική προσέγγιση η οποία περιλαμβάνει την μέτρηση των ορμονών, καρυότυπο, γενετικό, βιοχημικό και ανοσολογικό έλεγχο. Επίσης η φαρμακευτική αγωγή, χειρουργική επέμβαση και η βιοψία όρχεως, αποτελούν σημαντικό βήμα για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας που οφείλεται στον ανδρικό παράγοντα [3].

Οι τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν θεραπεύουν τα αίτια της υπογονιμότητας μπορούν όμως να συμβάλλουν στη επίτευξη μιας εγκυμοσύνης. Η ακριβής ενημέρωση (πλήρη ανάπτυξη των σύγχρονων μεθόδων) και η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού μέσου αποτελεί προϋπόθεση επιτυχής έκβασης της κύησης.

ΜΕΡΟΣ 2ο : ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ - OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME (OHSS)

Το OHSS είναι διαταραχή που οφείλεται στην κυκλοφορία αγγειοδραστικών παραγόντων οι οποίοι απελευθερώνονται από τις ωοθήκες που έχουν διεγερθεί. [4]

Αποτελεί μια ιατρογενή επιπλοκή που προκαλείται από τη διέγερση των ωοθηκών κατά την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στη διάρκεια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Χαρακτηρίζεται από κυστική διόγκωση των ωοθηκών και ανάλογα με τη σοβαρότητα της μορφής του συνδρόμου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή της γυναίκας. [5]

Ανάλογα με το χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων του OHSS διακρίνεται σε:

- πρώιμης έναρξης OHSS, το οποίο εκδηλώνεται εντός 9 ημερών από την χορήγηση της hCG. Πιθανώς αντανakλά στην υπέρμετρη απάντηση των ωοθηκών κατά τη διέγερση τους.
- όψιμης έναρξης OHSS, το οποίο εκδηλώνεται 10 ημέρες μετά τη χορήγηση της hCG και σχετίζεται με ενδογενή hCG σε περίπτωση επίτευξης κύησης. [6,7]

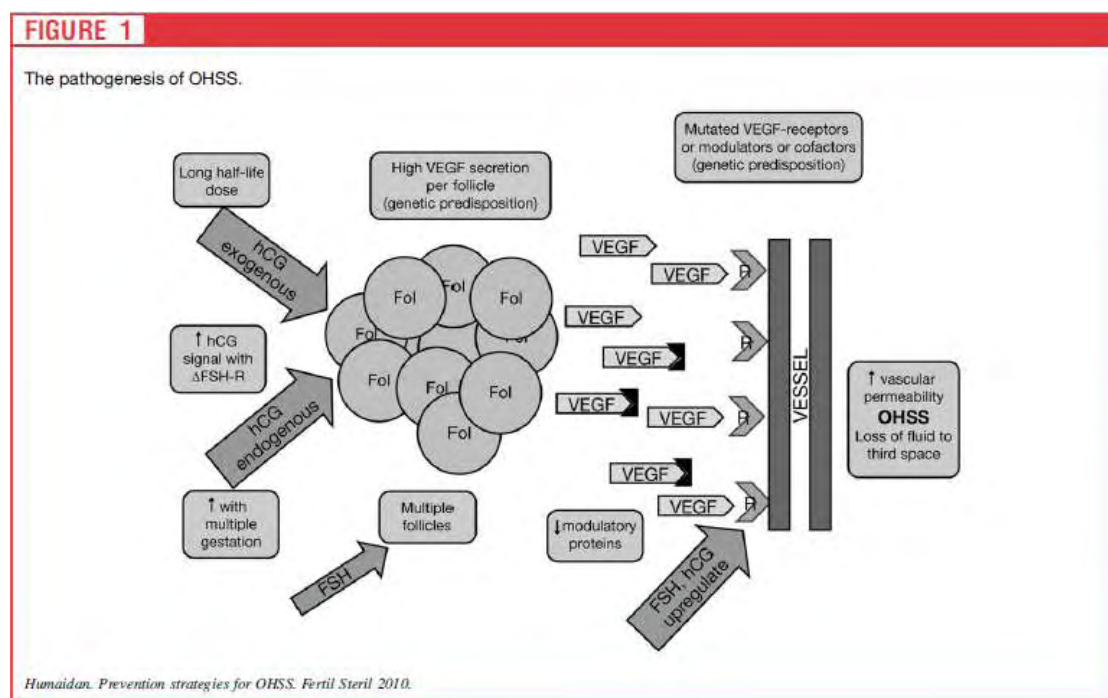
Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεγέθους των ωοθηκών, εξαγγείωση υγρών στον τρίτο χώρο (ασκίτης, πλευριτικές συλλογές, περικαρδιακή συλλογή) και αιμοσυμπύκνωση.

Στο μηχανισμό της δημιουργίας (Figure 1) του OHSS φαίνεται να παίζουν ρόλο προφλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως ο VEGF (vascular endothelial growth factor – vascular permeability factor), η αγγιοτενσίνη II, ο IGF-1 (insulin-like growth factor), ο EGF (epidermal growth factor), ο TGF α-β (transforming growth factor), ο BFGF (basic fibroblast growth factor), ο PDGF (platelet-derived growth factor), η ιντερλευκίνη 1β και η ιντερλευκίνη 6.

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) έχει ενδογενή ρόλο στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, στη λειτουργία του ωχρού σωματίου και στην ωοθηκική αγγειογένεση. Προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αγγειογένεση έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της τριχοειδικής διαπερατότητας, η οποία συναντάται στο OHSS. [8,9]

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας και την απελευθέρωση προσταγλανδινών. Η αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων οδηγεί σε απώλεια υγρών στον τρίτο χώρο με αποτέλεσμα τη δημιουργία ασκίτη, πλευριτικών συλλογών ή/και περικαρδιακής συλλογής. [10]



Η συχνότητα εμφάνισης ήπιας μορφής OHSS ανέρχεται σε ποσοστό 20% έως 33% σε γυναίκες που υποβάλλονται σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας κατά τη διάρκεια την υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 3% έως 6% σε μετρίου βαθμού OHSS. Η σοβαρή μορφή του συνδρόμου συμβαίνει μετά την αύξηση της ενδογενούς hCG από μία ενδεχόμενη εγκυμοσύνη, με ποσοστό εμφάνισης 0,1% έως 6%. Θάνατοι έχουν αναφερθεί όσο αυξάνει η κρισιμότητα της κατάστασης. [11,12]

(SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, No. 315, November 2014, The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome)

A/A	ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ
1	Ήπια Μορφή	Κοιλιακή Διάταση Ήπιο Κοιλιακό Άλγος Μέγεθος Ωοθηκών < 8cm
2	Μέτρια Μορφή	Μέτριου Βαθμού Κοιλιακό άλγος Ναυτία με ή χωρίς Έμετο Υπερηχογράφημα με Στοιχεία Ασκίτη Μέγεθος Ωοθηκών 8-12cm
3	Σοβαρή Μορφή	Κλινικός Ασκίτης με Πιθανή Συνύπαρξη Υπεζωκοτικής Συλλογής Ολιγουρία (<300 ml/day or <30 ml/hour) Αιμοσυμπύκνωση – Αιματοκρίτης HT > 45% Υποπρωτεϊναιμία (Αλβουμίνη Ορού <35 g/l) Μέγεθος Ωοθηκών > 12cm
4	Κρίσιμη Μορφή	Ασκίτης Υπό Τάση ή Μεγάλη Υπεζωκοτική Συλλογή Αιμοσυμπύκνωση – Αιματοκρίτης HT > 55% Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων > 25.000/L Ολιγο – Ανουρία Θρομβοεμβολή Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS)

Στους παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών ανήκουν γυναίκες:

- Ηλικίας < 30 ετών
- Με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS) ή με πολυκυστικές ωοθήκες (AFC > 24 - πρώιμα ωοθυλάκια).
- Με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI)

- Με υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης ορού ($E_2 > 2.500$ pg/ml) ή απότομη αύξηση της οιστραδιόλης κατά τη χορήγηση γοναδοτροφινών
- Με ιστορικό OHSS σε προηγούμενη διέγερση
- Με μεγάλο αριθμό μικρών ωοθυλακίων 8-12mm κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο σε ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση (COS)
- Με υψηλά επίπεδα ορού της Αντιμυλλέριας ορμόνης (AMH) $> 3,3$ ng/ml.
- Στις οποίες χορηγήθηκε χοριακή γοναδοτροπίνη hCG για υποστήριξη ωχρινικής φάσης. . [13-17]

Η αναγνώριση γυναικών υψηλού κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη του OHSS.

Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών ενισχύεται από συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Γυναίκες νεαρής ηλικίας < 30 ετών έχουν μεγαλύτερο ωοθηκικό απόθεμα και καλύτερης ποιότητας ωάρια άρα έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης του OHSS κατά την ωοθηκική διέγερση. Σημαντικό παράγοντα κινδύνου αποτελεί το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) το οποίο χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη πολλαπλών ωοθυλακίων σε πρώιμα στάδια που μπορούν να ωριμάσουν μαζικά όταν εκτεθούν σε ικανή δόση εξωγενούς hCG με αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου. Σημαντικοί βιοδείκτες για την εμφάνιση του OHSS αποτελούν τα υψηλά επίπεδα ορού της Αντιμυλλέριας ορμόνης (AMH) $> 3,3$ ng/ml καθώς και τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης ορού ($E_2 > 2.500$ pg/ml) κατά την ημέρα της χορήγησης της hCG. Επίσης το ιστορικό εμφάνισης του συνδρόμου σε προηγούμενο κύκλο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής προδιαθέτει στην ανάπτυξη OHSS σε μελλοντικές προσπάθειες.

Το ιστορικό της παρούσας διέγερσης είναι βασικό στοιχείο για τη διάγνωση του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών. Η έναρξη των συμπτωμάτων εκδηλώνεται 24 ώρες μετά την χορήγηση της hCG αλλά μπορεί να γίνει πιο σοβαρή 7 έως 10 ημέρες μετά και οφείλεται στην παραγωγή εδογενούς hCG μετά την επίτευξη εγκυμοσύνης. Με τον τρόπο αυτό γίνεται διαφοροδιάγνωση μεταξύ του πρώιμου και του όψιμου OHSS. Αν όμως αντί της hCG έχει χορηγηθεί GnRH αγωνιστής τότε απομακρύνεται η

πιθανότητα εμφάνισης OHSS. Η εξέταση των ωοθηκών με υπερηχογραφικό έλεγχο πριν την ημέρα χορήγησης της hCG δείχνει το συνολικό αριθμό των ωοθυλακίων. Όταν ο αριθμός των ωοθυλακίων με διάμετρο 11mm είναι >19 την ημέρα χορήγησης της hCG πρέπει να ληφθούν μέτρα για να αποτραπεί η ανάπτυξη του OHSS . [18]

Όταν ο αριθμός των ληφθέντων ωοκυττάρων είναι >18 και τα επίπεδα της E2 \geq 5000pg/ml ενισχύεται ο κίνδυνος εμφάνισης της μέτριας και σοβαρής μορφής OHSS (μελέτη από την ομάδα Sunkara et al). [19].

Κατά συνέπεια απαιτείται λιγότερο επιθετική διέγερση για την ελαχιστοποίηση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου σε υψηλή ωοθηκική ανταπόκριση και ο αριθμός των ληφθέντων ωαρίων να μη ξεπερνά τα 15 ωοκύτταρα.

Τέλος επιβάλλεται ο καθορισμός του μέγιστου αριθμού εμβρύων κατά την εβρυομεταφορά διότι οι πολύδυμες κυήσεις παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του OHSS λόγω αυξημένης ενδογενούς παραγωγής hCG.[20].

Κλινική εικόνα

Οι κλινικές ενδείξεις εμφάνισης του OHSS, αρχικά είναι το κοιλιακό άλγος, η διάταση της κοιλιακής χώρας με αύξηση της περιμέτρου της κοιλιάς και η αύξηση του σωματικού βάρους. Η ασθενής αναφέρει τάση για έμετο και ζαλάδα. Εμφανίζονται οιδήματα κάτω άκρων, αναπνευστική δυσχέρεια, ταχυσφυγμία και υπόταση, ενώ η ποσότητα των ούρων είναι μικρότερη από 1000ml/24h (ολιγο-ανουρία). Υπάρχει αιμοσυμπύκνωση με τιμή του αιματοκρίτη >45% (38,39) και αυξημένη πιθανότητα για θρομβώσεις. Ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερδιέγερση των ωοθηκών των οποίων η εικόνα επιδεινώνεται και υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρής ή κρίσιμης μορφής OHSS, επιβάλλεται η εισαγωγή στο νοσοκομείο. Μία μελέτη που έγινε από την ομάδα Shukla et al, έδειξε ότι από το σύνολο των 99 γυναικών με OHSS, παρακέντηση χρειάστηκε το 7,1%, ενώ κρίθηκε αναγκαία η εισαγωγή σε νοσοκομείο σε ποσοστό 4% με μέση διάρκεια νοσηλείας 2 ημερών. [21,22]

Αντιμετώπιση της σοβαρής και κρίσιμης μορφής του OHSS.

Η αντιμετώπιση της σοβαρής μορφής του OHSS απαιτεί μέτρηση ζωτικών σημείων κάθε 2-4 ώρες ανάλογα με την κλινική εικόνα. Καθημερινά πρέπει να γίνεται μέτρηση του βάρους σώματος των ασθενών καθώς και της περιμέτρου της κοιλιάς. Τα προσλαμβανόμενα και αποβαλλόμενα υγρά πρέπει να καταγράφονται ενώ πρέπει να υπάρχει επαρκής πρόσληψη υγρών για την αποφυγή ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση κολλοειδών για την αντιμετώπιση της αιμοσυμπύκνωσης. Η χορήγηση διουρητικών απαγορεύεται στο σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών διότι υπάρχει κίνδυνος υποογκαιμίας. Αν θεωρηθεί ότι ενώ η ασθενής είναι επαρκώς ενυδατωμένη υπάρχει ολιγουρία μπορεί να δοθούν με ιδιαίτερη προσοχή. [23]

Κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση αναλγητικών (παρακεταμόλη) από το στόμα, οπιούχων, αυτών που περιέχουν κωδεΐνη, τα οποία ανακουφίζουν από τον πόνο. Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται διότι υπάρχει κίνδυνος επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας.

Διάλλειμα αλβουμίνης (Human albumin) 25% χορηγείται σε δόσεις 50-100mg, σε αργή έγχυση και γίνεται επανάληψη κάθε 4-12 ώρες.

Σε περίπτωση ασκτικής συλλογής χρειάζεται παρακέντηση όταν υπάρχει διάταση της κοιλιάς, κοιλιακό άλγος, αναπνευστική δυσχέρεια, αύξηση του ενδοκοιλιακού όγκου και ολιγουρία. Η παρακέντηση γίνεται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.

Λόγω του αυξημένου κίνδυνου για θρομβώσεις -συνιστώνται αντιθρομβωτικές κάλτσες ριζομηρίου (full-length), καθώς και χορήγηση προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ή ηπαρίνης (5000U υποδορίως, κάθε 12 ώρες). Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την θρόμβωση σε γυναίκες με OHSS είναι η αιμοσυμπύκνωση, η διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και η μειωμένη φλεβική επιστροφή εξαιτίας των διογκωμένων ωοθηκών, του ασκτικού υγρού και της ακινησίας.

Σε γυναίκες που παρουσιάζουν νευρολογικά συμπτώματα ακόμη και μέρες μετά από τη βελτίωση του OHSS και έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής, απαιτείται η αντιμετώπιση με θεραπευτική δόση ηπαρίνης.

Χειρουργική επέμβαση επιβάλλεται όταν υπάρχει επίμονο–κοιλιακό άλγος, το οποίο υποδηλώνει σοβαρή επιπλοκή, όπως συστροφή ωοθήκης, ρήξη, έκτοπη κύηση ή πυελική φλεγμονή. [24.25]

Η κρίσιμη μορφή του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών απαιτεί εισαγωγή σε μονάδα αυξημένης φροντίδας διότι οι ασθενείς παρουσιάζουν επιπλοκές, όπως ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, θρομβοεμβολή και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.

Καθημερινά πρέπει να γίνεται λήψη αίματος για πλήρη εργαστηριακό έλεγχο στον οποίο περιλαμβάνεται:

Γενική αίματος – Αιματοκρίτης, λόγω πιθανής αιμοσυμπύκνωσης

Πηκτικός μηχανισμός

Βιοχημικός έλεγχος (ηπατική λειτουργία, νεφρική λειτουργία, λευκώματα, αλβουμίνη)

CRP (C – αντιδρώσα πρωτεΐνη)

Έλεγχος ισορροπίας ηλεκτρολυτών – υπονατριαιμία ή υπερκαλιαιμία.

Αέρια αρτηριακού αίματος – D-dimer

Πρέπει να γίνεται επίσης υπερηχογράφημα για τη μέτρηση του μεγέθους των ωοθηκών και τον έλεγχο του ασκитικού υγρού, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), ακτινογραφία θώρακος και αξονική αγγειογραφία πνευμονικών αγγείων, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Η βελτίωση επέρχεται όταν παρατηρείται επαρκής διούρηση, αντιμετώπιση της αιμοσυμπύκνωσης, μείωσης της CRP και τέλος, μείωση του βάρους και της περιμέτρου της κοιλίας. [26]

Η αναγνώριση, η άμεση αξιολόγηση και η σωστή θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας για τη βέλτιστη αντιμετώπιση της σοβαρής και κρίσιμης μορφής του OHSS.

ΜΕΡΟΣ 3ο : Μέθοδοι πρόληψης του OHSS

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι Βιοδείκτες διαθέσιμοι για την πρόβλεψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, διότι η ακριβής παθογένεση του δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ωστόσο υπάρχουν σαφείς παράγοντες κινδύνου οι οποίοι είναι η ηλικία <30 ετών, το χαμηλό σωματικό βάρος (BMI), το προηγούμενο ιστορικό OHSS, η παρουσία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Επίσης οι ορμονικοί δείκτες AMH, E2 είναι καθοριστικοί για την πρόληψη και πρόβλεψη. Στη συνέχεια, η μέτρηση του πρώιμου αριθμού άρρηκτων ωοθυλακίων (AFC) είναι κύριος παράγοντας πρόγνωσης σε ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών. Καθοριστικής σημασίας παράγοντας είναι η συχνή μέτρηση των τιμών της οιστραδιόλης με ταυτόχρονη υπερηχογράφηκή παρακολούθηση των ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης. Ενώ τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης ορού και ο αριθμός των ωοθυλακίων >14 με διάμετρο 11mm κατά την ημέρα της χορήγησης της hCG είναι αξιόπιστος δείκτης για την εμφάνιση του OHSS. Ωστόσο σε κάθε γυναίκα που βρίσκεται στη διαδικασία ωοθηκικής διέγερσης υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης του OHSS χωρίς απαραίτητα την ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων. Σχετικά με την χρησιμοποίηση των βιοδεικτών η ομάδα Zhao et al μελέτησε τα επίπεδα έκφρασης των miRNAs στον ορό χρησιμοποιώντας τα για την πρόβλεψη του OHSS σε ασθενείς με PCOS. Τα επίπεδα έκφρασης του miR-16 και miR-223 ήταν πολύ μειωμένα στην κατηγορία των γυναικών που εκδήλωσε την εμφάνιση του OHSS. Τα ευρήματα έδειξαν ότι τα επίπεδα έκφρασης των miRNAs στον ορό πριν από τη χορήγηση της hCG θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην εφαρμογή ήπιας διέγερσης ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση μέτριας και σοβαρής μορφής του OHSS. Πιο αναλυτικά η έρευνα έδειξε ότι τα επίπεδα έκφρασης ορού του miR-16 ήταν χαμηλότερα σε γυναίκες που ανέπτυξαν σοβαρού βαθμού του OHSS, ενώ το miR-223 μπορεί να συνδέονται με την κατηγορία των γυναικών με PCOS που είχαν αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο συνδυασμός μιας ομάδας βιοδεικτών θα ήταν πιο αξιόπιστος δείκτης. Ως εκ τούτου, συνιστάται ο συνδυασμός miRNAs και κλινικών χαρακτηριστικών ως βιοδείκτες στην πρόγνωση και διάγνωση της νόσου κατά την διάρκεια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ιδιαίτερης σημασίας προγνωστικό δείκτη) αποτελεί η ταχεία αύξηση της E2 και η ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων >20

πριν από την πρόκληση της ωορρηξίας . [27] Γι αυτό επιβάλλεται η παρακολούθηση των επιπέδων οιστραδιόλης ορού καθώς και η υπερηχογραφική εκτίμηση σε γυναίκες οι οποίες υποβάλλονται σε ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών κατά την διάρκεια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (13). Μία αναδρομική μελέτη από την ομάδα D' Angelo et al αξιολόγησε τα επίπεδα οιστραδιόλης ορού σε δύο στάδια. Την πρώτη και ενδέκατη ημέρα διέγερσης των ωοθηκών. [28] Η ομάδα του Delvigne et al κατέληξε ότι υπάρχει μια σειρά από παράγοντες που είναι η μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης ορού και του αριθμού των ωοθυλακίων. [29] Στη συνέχεια η ομάδα του Morris et al έλαβε ως προγνωστικό δείκτη την τιμή της οιστραδιόλης και διατύπωσε ότι όλοι οι ασθενείς του OHSS είχαν υψηλά επίπεδα E2 χωρίς να είναι ακριβής προγνωστικός δείκτης. Η προσέγγιση της μελέτης αφορούσε τα επίπεδα ορού E2 την 8 ημέρα $E2=6000\text{pmol/L}$ και την 11ημέρα $E2=11000\text{pmol/L}$. Στις 3 γυναίκες η τιμή E2 την 11 ημέρα της διέγερσης ήταν $>20000\text{pmol/L}$. Τα επίπεδα E2 ορού στην 11ημέρα ήταν $E2 >12315\text{pmol/L}$. Έχοντας ως τιμή αναφοράς αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να ανιχνευτεί το 85% των γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο. Η τιμή της οιστραδιόλης αποτελεί σημάδι έγκαιρης προειδοποίησης και παρέμβασης. [30]

Απαραίτητη προϋπόθεση για την αντιμετώπιση του OHSS είναι η αναγνώριση των γυναικών που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες και ο μηχανισμός παθοφυσιολογίας του συνδρόμου.

Οι μηχανισμοί πρόληψης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

Η πρόληψη που σχετίζεται με τους παράγοντες κινδύνου και τα εξειδικευμένα πρωτόκολλα χωριστά για κάθε περίπτωση.

Η πρόληψη η οποία αφορά τη μεθοδικότητα που εφαρμόζεται σε γυναίκες που έχουν εκδηλώσει υπερβολική ωοθηκική απάντηση κατά τη διάρκεια ενός κύκλου και έχει ως στόχο την αποτροπή της εξέλιξης του OHSS.

Πρωτογενής πρόληψη

Μετορμίνη

Η χορήγηση μετορμίνης παράλληλα με γοναδοτροφίνες σε ασθενείς με PCOS προκαλεί χαμηλότερα επίπεδα E2 και μικρότερη πιθανότητα ακύρωσης κύκλου λόγω υπερπερδιέγερσης. Η χορήγηση της μετορμίνης γίνεται σταδιακά λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών φτάνοντας σε δόση 500 mg x 3, με έναρξη χορήγησής της ένα μήνα πριν την διέγερση [31]

Πρωτόκολλο ανταγωνιστών (GnRH antagonist protocol).

Η διέγερση με γοναδοτροφίνες αρχίζει τη 2η ή 3η ημέρα του κύκλου, ενώ η καταστολή με τη χρησιμοποίηση του ανταγωνιστικού αναλόγου της GnRH ακολουθεί. Η διάρκεια του πρωτοκόλλου γοναδοτροφινών και ανταγωνιστών υπολογίζεται 8-12 ημέρες. Η έναρξη χορήγησης του ανταγωνιστή μπορεί να γίνει είτε «τυφλά» σε συγκεκριμένη ημέρα της διέγερσης (5η ή 6η και σπανίως 1η) με γοναδοτροφίνες, είτε ελεγχόμενα, βάσει υπερηχογραφικών και ορμονικών κριτηρίων κατά τη διάρκεια του προγράμματος. [32]

Οι John Wiley και Sons,Ltd. συνέκριναν 73 τυχαιοποιημένες μελέτες με 12.212 συμμετέχουσες. Η επανεξέταση αφορούσε τη σύγκριση ανάμεσα σε πρωτόκολλα ανταγωνιστών και αγωνιστών, η οποία κατέληξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στις τιμές LBR και CPR ανάμεσα στα δύο. Όμως το πρωτόκολλο του ανταγωνιστή σχετίστηκε με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης οποιουδήποτε βαθμού του OHSS και πιθανής ακύρωσης του κύκλου. [33] Μία άλλη έρευνα με 3 τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε ότι η ήπια διέγερση έχει μικρότερα ποσοστά επιτυχίας σε σχέση με πρωτόκολλα μακράς διάρκειας με ποσοστά εγκυμοσύνης 15% έναντι 29%.

Μείωση της δόσης της hCG

Η εξωγενής χορήγηση της hCG προσπαθώντας να μιμηθεί το ενδογενές κύμα της LH έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής (2,32 ημέρες) Η παρατεταμένη δράση της ωχρινοτρόπου ορμόνης έχει ως αποτέλεσμα την πολλαπλή ανάπτυξη ωχρών σωματίων και τις υψηλές συγκεντρώσεις P4 και E2. Η hCG δεδομένου του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης του OHSS θα πρέπει να χορηγείται σε χαμηλότερες δόσεις ή να αποφεύγεται σε γυναίκες

υψηλού κινδύνου. Η δόση ελάχιστης γοναδοτροφίνης 5.000 IU μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πυροδότηση Ωοθυλακιωρρηξίας με αποτέλεσμα μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης του OHSS. [34,35]

GnRH agonist triggering

Η χορήγηση GnRH αγωνιστή ως έναυσμα για την τελική ωρίμανση του ωοθυλακίου αντί της συνηθισμένης χορήγησης hCG μειώνει τον κίνδυνο του OHSS περιορίζοντας τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Η μείωση των επιπέδων οιστρογόνων μέσω της απόπτωσης οδηγεί στην ελάττωση της έκκρισης του (VEGF). GnRH αγωνιστή μπορεί να μειώσει άμεσα τη δράση του (VEGF) με διέγερση της έκφρασης των κοκκιωδών κύτταρων και έκκριση του παράγοντα του επιθηλίου που προέρχεται από τη χρωστική (PEDF) pigment epithelial derived factor. [36,37]

Coasting

Όταν υπάρχει απότομη αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης (E2) ορού και μεγάλος αριθμός ωοθυλακίων γίνεται ανάκληση των γοναδοτροφινών. Οι γοναδοτροφίνες παρακρατούνται και η χορήγηση της hCG καθυστερεί μέχρι τα επίπεδα της (E2) να μειωθούν σε ένα ασφαλές επίπεδο. Η διακοπή των γοναδοτροφινών επηρεάζει τα κοκκώδη κύτταρα με αποτέλεσμα λιγότερα κύτταρα προς ωχρινοποίηση ενώ η επιτάχυνση της απόπτωσης οδηγεί σε ατρησία μικρών ωοθυλακίων τα οποία είναι κυρίως υπεύθυνα για τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης ορού E2 και την παραγωγή αγγειοδραστικών παραγόντων (29,67). Η ομάδα D' Angelo et al σε 4 τυχαιοποιημένες μελέτες κατέληξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης μέτριας και σοβαρής. Ενώ μια προηγούμενη μετανάλυση οδήγησε στο εξής: το coasting μειώνει τον κίνδυνο του OHSS σε γυναίκες υψηλού ρίσκου αλλά δεν τον αποτρέπει [38,39].

Πρωτόκολλο step-up.

Το step-up protocol αρχίζει την 5^η ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου με χαμηλή δόση 75 IU FSH – (Ωοθυλακιωτρόπος ορμόνη) για 7 ημέρες. Η δόση αυξάνεται ανά εβδομάδα κατά 37,5 IU έως ότου επιτευχθεί ωοθηκική απάντηση (ωοθυλάκιο > 10

mm). Με αυτό το πρωτόκολλο υπάρχει χαμηλός κίνδυνος εμφάνισης OHSS και ακύρωσης του κύκλου. [40]

Η χρήση της ανασυνδυασμένης LH (rhLH)

Η rhLH αντί της uhCG αποτελεί στρατηγική πρόληψης του OHSS σε γυναίκες υψηλού κινδύνου προσπαθώντας να μιμηθεί το ενδογενές κύμα της LH για την ενεργοποίηση ωρίμανσης των ωαρίων. Μια ανασκόπηση της ομάδας Youssef et al δεν έδειξε στατιστική διαφορά σοβαρής μορφής OHSS ανάμεσα στην rhLH και uhCG. Το μειονέκτημα αυτής της τακτικής είναι ότι επηρέασε το ποσοστό κύησης προς τα κάτω και αύξησε το κόστος θεραπείας σε σχέση με το όφελος. [41]

Η ακύρωση του κύκλου

Η ακύρωση του κύκλου διέγερσης και η καθυστέρηση της HCG είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την πρόληψη του OHSS. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως ύστατη επιλογή λόγω της ψυχοσωματικής επίπτωσης που έχει στο ζευγάρι και του οικονομικού κόστους [42]

IVM in vitro maturation

Η in vitro ωρίμανση των ωοκυττάρων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης του OHSS συμβάλλει σημαντικά στην πρόληψη του συνδρόμου αλλά δεν χρησιμοποιείται ευρέως λόγω των χαμηλών ποσοστών στις τιμές LBR. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί αυξημένα ποσοστά εγκυμοσύνης μεταξύ 20% και 54% [43]

Δευτερογενής πρόληψη

Αλβουμίνη (Human Albumin)

Η ενδοφλέβια έγχυση Human Albumin χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των επιπλοκών σοβαρής μορφής OHSS. Μια ανασκόπηση των Youssef et al. κατέληξε ότι υπήρξε μικρή στατιστική διαφορά στην εκδήλωση σοβαρής μορφής OHSS με τη χρήση in αλβουμίνης. Ωστόσο μια άλλη ανασκόπηση από Jee et al. οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η in χορήγηση αλβουμίνης μείωσε τα ποσοστά εγκυμοσύνης χωρίς να επηρεάσει σημαντικά την αποφυγή εκδήλωσης της νόσου. Η αλβουμίνη είναι ένα

προϊόν το οποίο προέρχεται από ανθρώπινο αίμα και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης ιών όπως ηπατίτιδα Β, C και HIV, αλλά και πρόκληση αλλεργίας [44]

Hydroxyethyl Starch (HES)

Η HES είναι ένα προϊόν το οποίο προέρχεται από κολλοειδές υγρό και όχι βιολογικό και μπορεί να αντικαταστήσει τη χρήση της αλβουμίνης αποφεύγοντας τους κινδύνους που προκαλεί η ίδια. Σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες προέκυψε στατιστικά σημαντική μείωση του σοβαρού OHSS με τη χορήγηση HES μη έχοντας επίπτωση στα ποσοστά εγκυμοσύνης.[45]

Ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου

Η ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου αποτελεί μια νέα μέθοδο πρόληψης του OHSS μέσω της αναστολής της σχέσης ρενίνης – αγγειοτενσίνης (RAS) που οδηγεί στη μείωση του παράγοντα VEGF.

Γκαμπεργκολίνη (Cabergoline)

Είναι αγωνιστής της ντοπαμίνης (Dopamine agonist) ο οποίος συμβάλει σημαντικά στη μείωση εμφάνισης του μετρίου και σοβαρού βαθμού OHSS. Η έναρξη της θεραπείας συνιστάται στην ημέρα της χορήγησης HCG σε δοσολογία 0,5mg για 8 ημέρες. Μία ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε από την ομάδα Tang et al., κατέληξε ότι η γκαμπεργκολίνη μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης του μετρίου βαθμού OHSS χωρίς σημαντική επίδραση στις τιμές CPR και τα ποσοστά αποβολών αλλά δεν έχει επίδραση στη σοβαρότητα του OHSS εξαιτίας των μη διαθέσιμων μελετών. Ενώ μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που έγινε από την ομάδα Leitao et al., οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση γκαμπεργκολίνης μείωσε σημαντικά την πρόληψη του μετρίου και σοβαρού βαθμού του OHSS χωρίς να επηρεάσει αρνητικά τις τιμές της CPR και τον αριθμό ωαρίων. [46]

Χορήγηση ασπιρίνης

Συνιστάται ως προφυλακτική αγωγή στην αντιμετώπιση του OHSS. Μελέτες έδειξαν ότι μικρή δόση ασπιρίνης (100mg) είχε θετική επίδραση στην ωοθηκική απάντηση και εμφύτευση, αυξάνοντας το ποσοστό εγκυμοσύνης.

Υποστήριξη της ωχρινικής φάσης

Η (LPS) με προγεστερόνη αντί hCG επηρεάζει κατά το ήμισυ τον κίνδυνο για OHSS, ενώ βελτιώνει τις τιμές LBR και CPR [47]

Κρυοσυντήρηση των εμβρύων

Η λήψη των ωαρίων και η κρυοσυντήρηση των εμβρύων (cryopreservation of embryos - vitrification) η οποία πραγματοποιείται κατά την διάρκεια ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών εφαρμόζεται όταν η ωοθηκική ανταπόκριση αποκατασταθεί ενώ η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται κατά την εκκριτική φάση μεταγενέστερου κύκλου. [48] Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου. Όμως μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χρήση πρωτοκόλλου GnRHa και ακολούθως κρυοσυντήρηση εμβρύων είναι περισσότερο αποτελεσματική μέθοδος για την πρόληψη του OHSS.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (I)

Το step-up protocol έχει μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών, μικρότερη πιθανότητα ακύρωσης του κύκλου και υψηλότερο ποσοστό μονο-ωοθυκακιωρηξίας. Η μείωση της διάρκειας της hCG σε πρωτόκολλο ήπιας διέγερσης με GnRH ανταγωνιστή οδηγεί σε μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης του OHSS, πολύδυμης εγκυμοσύνης και χαμηλότερο οικονομικό κόστος. Το πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή με χορήγηση GnRH αγωνιστή ως πυροδότηση της ωορρηξίας μειώνει τα ποσοστά του OHSS. Η χρήση ενός πρωτοκόλλου GnRHα για πρόκληση της τελικής ωρίμανσης των ωοκυττάρων αντί της hCG η κρυοσυντήρηση των εμβρύων και η ακύρωση του κύκλου είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (II)

Καταλήγουμε ότι η χρήση της ασπιρίνης και η ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου έχουν προφυλακτική δράση. Η μετορμίνη χορηγείται προληπτικά σε γυναίκες με PCOS αλλά με καλό απόθεμα ωοθηκών και η χρήση γκαμπεργκολίνης είναι αποτελεσματική στην πρόληψη εμφάνισης της μετρίου και σοβαρής μορφής OHSS χωρίς αντίκτυπο αρνητικό στα ποσοστά εγκυμοσύνης. Ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση αλβουμίνης δεν είναι ασφαλής ούτε αποτελεσματική στην πρόληψη, συνεπώς απαιτείται μεγάλη σύνεση στη χρήση της. Η χρήση της αλβουμίνης για την πρόληψη του OHSS πρέπει να αποφεύγεται. Συγκρίνοντας τα παραπάνω προκύπτει ότι η HES είναι περισσότερο ασφαλής και οικονομικότερη έναντι της αλβουμίνης. συνεπώς συνιστάται για την αντιμετώπιση της εμφάνισης σοβαρής μορφής OHSS.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του AFC σε συνδυασμό με την εκτίμηση της E2 και της AMH καθώς και ο αριθμός ωοθυλακίων πριν τη χορήγηση hCG μπορούν να αποτελέσουν σημαντικούς Βιοδείκτες στη διαδικασία των πρωτοκόλλων διέγερσης των ωοθηκών. Τα miRNAs φαίνεται πως έχουν διαφορετική έκφραση σε γυναίκες με PCOS οι οποίες έχουν πιθανότητα για εμφάνιση σοβαρής μορφής OHSS. Τα miR-16 και miR-223 πιθανώς έχουν τη δυνατότητα για μελλοντική χρήση ως Βιοδείκτες ώστε να μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια το OHSS πριν από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών σε γυναίκες με PCOS.

Σε περιπτώσεις κινδύνου η ασθενής ενημερώνεται σχετικά με τις δυνατότητες ακύρωσης του κύκλου ή κρυοσυντήρησης των εμβρύων και εμβρυομεταφοράς σε επόμενο κύκλο. Ενημέρωση για την εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου, παρακολούθηση, εισαγωγή στο νοσοκομείο ή και νοσηλεία σε μονάδα αυξημένης φροντίδας σε κρίσιμη μορφή του συνδρόμου. Η πρόγνωση είναι εξαιρετική σε ήπια και μέτρια μορφή, σε σοβαρή αισιόδοξη εάν αντιμετωπιστεί με σωστή θεραπεία coasting ή μείωση της δόσης της hCG.

Εάν η διέγερση της ωορρηξίας είναι αναπόφευκτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται πρωτόκολλο step-up, χαμηλή δόση hCG, χρήση ανταγωνιστών σε συνδυασμό με την μέτρηση των επιπέδων της E2 ορού και την υπερηχογραφική εκτίμηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την αντιμετώπιση του OHSS είναι η αναγνώριση των γυναικών με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση OHSS καθώς και η πλήρης κατανόηση του μηχανισμού παθοφυσιολογίας του συνδρόμου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Roupa Z., Polikandrioti M., Sotiropoulou P., Faros E., Koulouri A., Wozniak G., Gourni M., "Causes of infertility in women at reproductive age", *Health Science Journal*, vol. 3, no. 2, pp. 80–87, 2009
- [2] Professor Rob McLachlan MBBS FRACP PhD Andrology Australia Date reviewed: January © Andrology Australia 2015
- [3] AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE Infertility: An Overview A Guide for Patients Revised 2012
- [4] P. Humaidan, J. Quartarolo, and E. G. Papanikolaou, "Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician," *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 2, pp. 389–400, 2010.
- [5] B. K. Tan and R. Mathur, "Management of ovarian hyperstimulation syndrome. Produced on behalf of the BFS policy and practice committee," *Human Fertility*, vol. 16, no. 3, pp. 151–159.
- [6] M. A. Aboulghar and R. T. Mansour, "Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures," *Human Reproduction Update*, vol. 9, no. 3, pp. 275–289, 2003.
- [7] R. S. Mathur, A. V. Akande, S. D. Keay, L. P. Hunt, and J. M. Jenkins, "Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome," *Fertility and Sterility*, vol. 73, no. 5, pp. 901–907, 2000
- [8] D. O. Bates and S. J. Harper, "Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors," *Vascular Pharmacology*, vol. 39, no. 4-5, pp. 225–237, 2002.
- [9] N. Naredi, P. Talwar, and K. Sandeep, "VEGF antagonist for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: current status," *Medical Journal Armed Forces India*, vol. 70, no. 1, pp. 58–63, 2014.
- [10] M. Kasum, "New insights in mechanisms for development of ovarian hyperstimulation syndrome," *Collegium Antropologicum*, vol. 34, no. 3, pp. 1139–1143, 2010.
- [11] A. Delvinge and S. Rozenberg, "Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review," *Human Reproduction Update*, vol. 8, no. 6, pp. 559–577, 2002.
- [12] C. O. Nastri, D. M. Teixeira, R. M. Moroni, V. M. Leitao, and W. P. Martins, "Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 45, no. 4, pp. 377–393, 2015.
- [13] R. Orvieto, "Ovarian hyperstimulation syndrome- an optimal solution for an unresolved enigma," *Journal of Ovarian Research*, vol. 6, no. 1, article 77, 2013.
- [14] A. Aflatoonian, H. Oskouian, S. Ahmadi, and L. Oskouian, "Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti-Müllerian hormone versus small antral follicle count (2–6 mm)," *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 26, no. 6, pp. 319–325, 2009.
- [15] S. L. Broer, M. D'olleman, B. C. Opmeer, B. C. Fauser, B. W. Mol, and F. J. M. Broekmans, "AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis," *Human Reproduction Update*, vol. 17, no. 1, pp. 46–54, 2011.

- [16] P. Ocal, S. Sahmay, M. Cetin, T. Irez, O. Guralp, and I. Cepni, "Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles," *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 28, no. 12, pp. 1197–1203, 2011.
- [17] K. Jayaprakasan, Y. Chan, R. Islam et al., "Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women," *Fertility and Sterility*, vol. 98, no. 3, pp. 657–663, 2012.
- [18] D. Nikolaou¹, S. Lavery, C. Turner, R. Margara and G. Trew Is there a link between an extremely poor response to ovarian hyperstimulation and early ovarian failure? IVF Unit, Hammersmith Hospital, Imperial College, London, UK Human Reproduction Vol.17, No.4 pp. 1106–1111, 2002
- [19] Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011;26:1768–74.
- [20]. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:901–7.
- [21]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Ovarian hyperstimulation syndrome: what you need to know*. London: RCOG; 2007 [<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/patients/patient-informationleaflets/gynaecology/ovarian-hyperstimulation-syndrome.pdf>]. Accessed 2015 Oct 23.
- [22]. Smith LP, Hacker MR, Alper MM. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fertil Steril* 2009;92:1953–9.
- [23]. RCOG Green-top Guideline No. 54 of 22 © Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [24] Balasch J, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Jové I, Vanrell JA. Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990;5:348–51.
- [25]. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90 Suppl 5:S188–93.
- [26] Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9:77–96
- [27]. Zhao C, Dong J, Jiang T, Shi Z, Yu B, Zhu Y, Chen D, Xu J, Huo R, Dai J, Xia Y, Pan S, Hu Z, Sha J: Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2011;6:e23925
- [28]. D'Angelo et al. Serum E2 level and OHSS Vol. 81, No. 2, February 2004
- [29]. Delvigne A, Vandromme J, Barlow P, Lejeune B, Leroy F. Are there predictive criteria of complicated ovarian hyperstimulation in IVF? *Hum Reprod* 1991;6:959–62
- [30]. Morris RS, Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Predictive value of serum estradiol concentrations and oocyte number in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1995;10:811–4
- [31] E. M. Elia, R. Quintana, C. Carrere et al., "Metformin decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome: an experimental study," *Journal of Ovarian Research*, vol. 6, no. 1, article 62, 2013.
- [32] Hill MJ, Chason RJ, Payson MD, Segars JH, Csokmay JM. GnRH antagonist rescue in high responders at risk for OHSS results in excellent assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2012;25:284–91.

- [33] A. Delvigne and S. Rozenberg, "A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients," *Human Reproduction Update*, vol. 8, no. 3, pp. 291–296, 2002
- [34] A. Delvigne and S. Rozenberg, "A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients," *Human Reproduction Update*, vol.8, no. 3, pp. 291–296, 2002
- [35] R. Mansour, M. Aboulghar, G. Serour, Y. Amin, and A. M. Abou-Setta, "Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome," *Human Reproduction*, vol. 20, no. 11, pp. 3167–3172, 2005.
- [36] H. M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic, P. Humaidan et al., "Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist trigger and 'freeze-all' approach in GnRH antagonist protocol," *Fertility and Sterility*, vol. 101, no. 4, pp. 1008–1011, 2014.
- [37] S. van der Meer, J. Gerris, M. Joostens, and B. Tas, "Triggering of ovulation using a gonadotrophin-releasing hormone agonist does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome," *Human Reproduction*, vol. 8, no. 10, pp. 1628–1631, 1993.
- [38] R. S. Mathur and B. K. Tan, "British fertility society policy and practice committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome," *Human Fertility*, vol. 17, no. 4, pp. 257–268, 2014.
- [39] A. Delvigne and S. Rozenberg, "A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients," *Human Reproduction Update*, vol.8, no. 3, pp. 291–296, 2002.
- [40] S. Christin-Maitre, J. N. Hugues, and Recombinant FSH Study Group, "A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome," *Human Reproduction*, vol. 18, no. 8, pp. 1626–1631, 2003.
- [41] M. A. Youssef, H. G. Al-Inany, M. Aboulghar, R. Mansour, and A. M. Abou-Setta, "Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD003719, 2011.
- [42] R. S. Mathur and B. K. Tan, "British fertility society policy and practice committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome," *Human Fertility*, vol. 17, no. 4, pp. 257–268, 2014.
- [43] Sukuikkari AM. *in-vitro* maturation: Its role in fertility treatment. *Curr Opin Obstet\Gynecol*. 2008;20:242–8
- [44] R. S. Mathur and B. K. Tan, "British fertility society policy and practice committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome," *Human Fertility*, vol. 17, no. 4, pp. 257–268, 2014.
- [45] C. A. Venetis, E. M. Kolibianakis, K. A. Toulis, D. G. Goulis, I. Papadimas, and B. C. Tarlatzis, "Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis," *Fertility and Sterility*, vol. 95, no. 1, pp. 188.e3–196.e3, 2011.
- [46] V. M. S. Leitao, R. M. Moroni, L. M. D. Seko, C. O. Nastri, and W. P. Martins, "Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *Fertility and Sterility*, vol. 101, no. 3, pp. 664–675.e7, 2014.

- [47] S. L. Young, "Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity," *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 27, no. 5, pp. 497–505, 2013.
- [48] A. D'Angelo, "Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: cryopreservation of all embryos," *Seminars in Reproductive Medicine*, vol. 28, no. 6, pp. 513–518, 2010.